

# Brain natriuretic peptide

Citation for published version (APA):

van Zander, K. (2003). *Brain natriuretic peptide*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20030425kz>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2003

**DOI:**

[10.26481/dis.20030425kz](https://doi.org/10.26481/dis.20030425kz)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Chapter 8

Summary

100

## Summary

This thesis describes the local and systemic effects of BNP on different target organs (heart, kidney, forearm vasculature, and finger skin and conjunctival microcirculation) and which mechanisms play a role in these effects.

After a short general introduction in chapter 1, chapter 2 the hemodynamic and renal effects of low-dose BNP infusion in healthy subjects is described. BNP decreased stroke volume with a tendency to decrease cardiac output, possibly by lowering venous return. However, BNP did not affect the microvasculature, at least not in skin or conjunctiva. Infusion of BNP increased natriuresis, diuresis, GFR, filtration fraction, and filtered load of sodium, while ERPF did not change. We concluded that BNP has predominantly central and renal hemodynamic effects, while it does not influence peripheral micro-circulation.

The direct renal effects of BNP in hypertensive patients is investigated in the study described in chapter 3. Intrarenal BNP infusion did not induce significant changes in renal blood flow, despite increases in circulating levels of cGMP. In addition, we did not find any BNP-related changes in the cGMP gradient across the kidney, in the secretion of active renin and in creatinine extraction. These observations suggest a primarily extrarenal target of BNP. Another explanation could be that BNP, besides pre-glomerular vasodilatation, induces post-glomerular vasoconstriction, with the net effect that RPF remains constant.

Chapter 4 describes whether renal endothelin-1 could possibly mediate (part of) the effects of BNP via the ET-B receptor in healthy subjects. Apart from being a potent vasoconstrictor, endothelin-1 exhibits natriuretic activity independently from changes in filtered load. This effect of endothelin-1 is exerted via the endothelin-1 B receptor. However, while our study showed that selective ET-B receptor antagonism by itself decreased renal sodium excretion, it had no effect on the BNP-induced natriuresis and rise in glomerular filtration rate. Further studies are needed to elucidate a possible role of endotheline-1 (acting via the ET-A receptor) in mediating the renal effects of BNP.

The study in chapter 5 concerns the local vasoactive effects of BNP as compared to those of ANP in the forearm vasculature of healthy subjects. The results of this study showed that both BNP and ANP induce a dose-dependent vasodilatation, which is reproducible in time. In addition, we found that the degree of vasodilatation induced by BNP is significantly

less than those following equimolar doses of ANP. Since both BNP and ANP act through the same receptor, these findings suggest that more pathways are involved in the biological action of BNP.

The mechanisms of action of BNP in the human forearm were further investigated in chapter 6. This study demonstrated that BNP, besides activation of natriuretic peptide receptor A and thereby opening of potassium-channels, also stimulated nitric oxide (NO) production to induce vasodilatation in the human forearm. Furthermore, we showed that BNP stimulates cGMP and c-type natriuretic peptide production.

In chapter 7 the results of the above-mentioned studies were discussed in the context of current literature. Finally, the clinical relevance of our results for the treatment and/or prevention of hypertension and/or heart failure is described.

# Chapter 9

Samenvatting



## Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de lokale en systemische effecten van BNP op verschillende doelorganen (hart, nieren, onderarmbloedvaten, en de kleine bloedvaten van oog en nagelplooi) en welke werkingsmechanismen daaraan ten grondslag liggen.

Na een korte introductie in hoofdstuk 1, worden in hoofdstuk 2 de hemodynamische en renale effecten van infusie van een lage dosis BNP ten opzichte van placebo bij gezonde proefpersonen beschreven. BNP blijkt de hoeveelheid bloed die het hart uitpompst, vermoedelijk als gevolg van een verlaagd aanbod van bloed vanuit de circulatie, te verlagen. BNP heeft echter geen effect op de kleine bloedvaten van oog en nagelplooi. De nieren gaan, door de infusie van BNP, meer water en zout uitscheiden zonder dat ze meer bloed van het hart aangeleverd krijgen. De nierdoorbloeding verandert niet door BNP, maar de hoeveelheid bloed die wordt gefilterd door de nieren stijgt. We concluderen dat BNP alleen effect lijkt te hebben op de centrale en renale hemodynamiek, zonder de perifere hemodynamiek te beïnvloeden.

De effecten van BNP op de nier worden op lokaal niveau verder onderzocht bij mensen met hoge bloeddruk, zoals beschreven in hoofdstuk 3. We kunnen geen direct effect aantonen van BNP op de nierdoorbloeding of filtratie, ondanks een stijging van de second messenger van BNP (cGMP). Dit wil zeggen dat de nieren het effect van BNP op de rest van de circulatie nodig hebben om zout- en wateruitscheiding te kunnen bewerkstelligen. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat BNP naast preglomerulaire vaatverwijding ook voor post-glomerulaire vaatvernauwing zorgt. De filtratiedruk in de nier zou op deze wijze hoog gehouden kunnen worden om meer bloed te filteren, zonder dat er een toename in doorbloeding optreedt.

In hoofdstuk 4 wordt de rol van intrarenaal endotheline-1 beschreven als mogelijke mediator van de effecten van BNP op de nier bij gezonden. Endotheline-1 zorgt namelijk naast vaatvernauwing ook voor zoutuitscheiding door de nier. Dit effect komt tot stand via de zogenaamde endotheline-1 B receptor. Uit ons onderzoek blijkt echter dat selectief endotheline-1 B receptor antagonisme op zich wel leidt tot een verminderde zoutuitscheiding, maar dat het geen effect heeft op de door BNP teweeggebrachte toename in zoutuitscheiding en glomerulaire filtratie. Een eventuele rol van endotheline-1 via de endotheline A receptor zal in de toekomst nog nader onderzocht moeten worden.



Het onderzoek uit hoofdstuk 5 betreft het lokale effect van BNP in de onderarm van gezonde proefpersonen. In deze studie wordt het effect van BNP vergeleken met het effect van ANP. Ten eerste tonen we aan dat de effecten van beide natriuretische peptiden reproduceerbaar zijn in de tijd. Vervolgens zien we dat BNP voor een dosis-afhankelijke vaatverwijding zorgt, maar een geringer vaatverwijdend vermogen heeft dan ANP. Omdat tot dan alleen bekend was dat BNP en ANP via dezelfde receptor hun biologisch effect uitoefenen, ontstaat het vermoeden dat meer dan één mechanisme betrokken is bij de werking van BNP.

De onderliggende werkingsmechanismen van BNP in de onderarm worden nader onderzocht in hoofdstuk 6. Hieruit blijkt dat naast activatie van de natriuretische peptide receptor A en daarmee opening van kalium-kanalen, ook stimulatie van stikstofoxide (NO) leidt tot vaatverwijding in de onderarm. Hierbij worden tevens cGMP en c-type natriuretisch peptide geproduceerd.

In hoofdstuk 7 worden de resultaten van bovengescreven onderzoeken besproken in de context van de huidige literatuur. Tenslotte wordt tevens de klinische relevantie aangegeven van de onderzoeksresultaten voor de behandeling en/of preventie van hoge bloeddruk en/of hartfalen.